

# Acidez geométrica y la última publicación de Josep Castells en *Anales de Química*

Ibon Alkorta y José Elguero

En el número de octubre-diciembre de 2005 de *Anales de Química* (páginas 51-53),<sup>[1]</sup> Castells introduce la noción de acidez y basicidad geométrica. En dicho trabajo trata de explicar los resultados obtenidos por Luecke en 1999 sobre la bacteriorodopsina.<sup>[2]</sup>

Es necesario reproducir textualmente los puntos esenciales de la publicación de Castells (que contiene muchos otros aspectos importantes) para no obligar al lector a buscar la publicación original (por otro lado, fácilmente accesible):

1. En el brillante trabajo de Luecke *et al.*, se estudian experimentalmente los cambios estructurales en la bacteriorodopsina al funcionar como una bomba protónica “foto-accionada”; el desencadenante molecular que hace funcionar la bomba es el *cambio geométrico* del cromóforo retinal al fotoisomerizarse y pasar de la configuración *all-trans* a la configuración *13-cis*. Aclararé que la bacteriorodopsina es una proteína relativamente pequeña (26 kD) organizada en siete hélices transmembránicas y que “enterrado” en el interior del sistema hay un residuo de lisina (que tiene un grupo NH<sub>2</sub> libre) al que el aldehído retinal se une a través de una base de Schiff.

2. Me resulta profundamente intrigante que el mismo sistema químico (base de Schiff entre el retinal y la lisina) exista en los pigmentos visuales (rodopsina) de las células eucariotas y que, como se sabe desde hace bastantes años, el primer paso en el acto de la visión sea la fotoisomerización, ¡en unos 200 femtosegundos!, del retinal *11-cis* a retinal *all-trans*.
3. Si se me permite introducir nuevos términos (cosa que a los autores nos apasiona), podríamos hablar de “acidez (y basicidad) de *origen geométrico* (simple aumento de distancia)”.
4. Resumamos la situación: el retinal absorbe un fotón, un enlace pasa de *trans* a *cis*, y se desencadena una secuencia de “perturbaciones” geométricas que finalmente conducen a que en la superficie extracelular aparezcan unos “HA” (ácidos de Brønsted) capaces de protonar todo lo protonable.

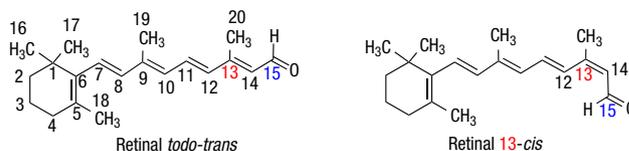
Han pasado muchos años desde el trabajo de Luecke (diecinueve años) e incluso desde el de Castells (trece años) y resulta interesante volverlo examinar. Vamos a discutir el caso del *13-cis* retinal pero el caso del *11-cis* retinal es similar.<sup>[3]</sup>

Recordemos algunas fórmulas (Esquema 1):



I. Alkorta

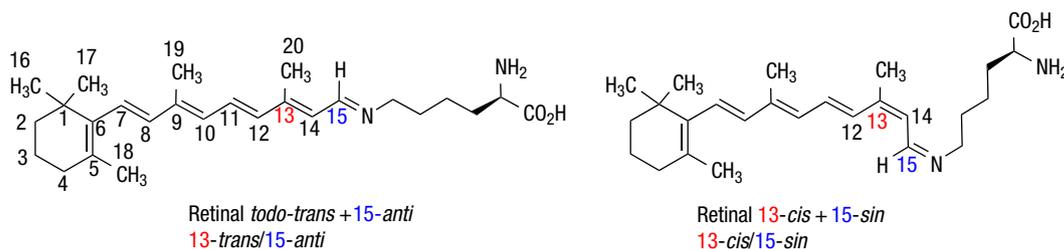
J. Elguero



Esquema 1. Estructura de dos isómeros del retinal

13 se refiere al doble enlace 13-14 que es *cis* cuando C15 está del mismo lado que C12 y *trans* cuando C15 está en el lado opuesto. Las dos bases de Schiff del retinal que intervienen en el mecanismo tienen las siguientes estructuras (Esquema 2):

Instituto de Química Médica (IQM-CSIC)  
 Calle Juan de la Cierva, 3, 28006 Madrid  
 C-e: [ibon@iqm.csic.es](mailto:ibon@iqm.csic.es) [igme17@iqm.csic.es](mailto:igme17@iqm.csic.es)  
 Recibido: 03/12/2018. Aceptado: 27/02/2019.



Esquema 2. Bases de Schiff del retinal (hasta C15) y la lisina [ $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ]

15 se refiere a la isomería *sin/anti* de la imina: *sin* si el sustituyente del nitrógeno está del mismo lado que C14 y *anti* si está en el lado opuesto. Hay además el problema de la conformación alrededor del enlace sencillo C6-C7 que obviaremos (las dos situaciones se encuentran en las estructuras de las bases de Schiff del retinal). Naturalmente el residuo de lisina forma parte de una cadena peptídica (opsina), por lo tanto no tiene ni  $\text{NH}_2$  ni  $\text{CO}_2\text{H}$  libres, por lo cual el problema de las formas zwitteriónicas no se plantea, aunque esas estructuras han sido utilizadas como modelos.

La Figura 1 corresponde a la estructura determinada por RMN en solución del retinal 13-*cis*/15-*sin* protonado (solo se muestra el NH y el C=O de la lisina en la proteína):<sup>[4]</sup>

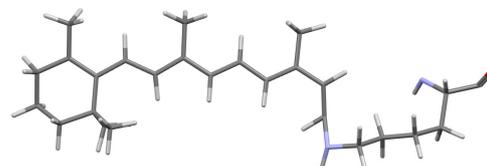
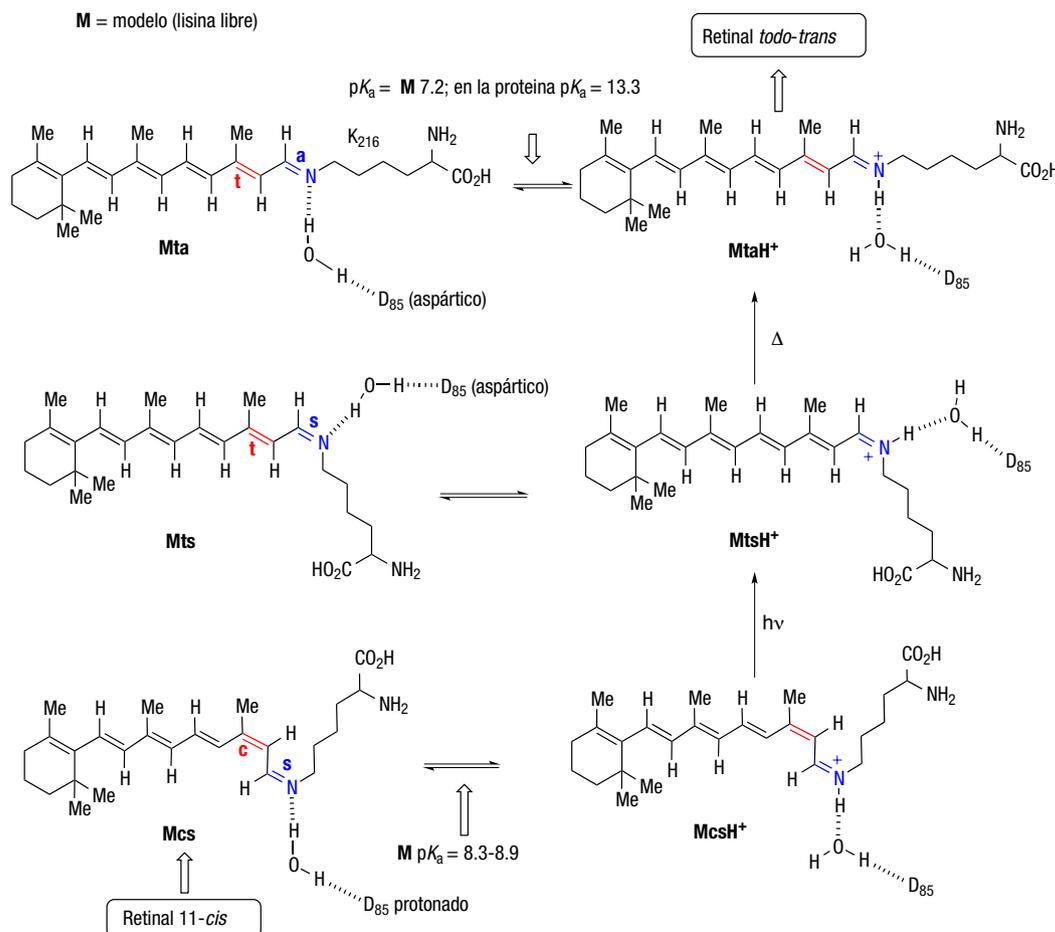


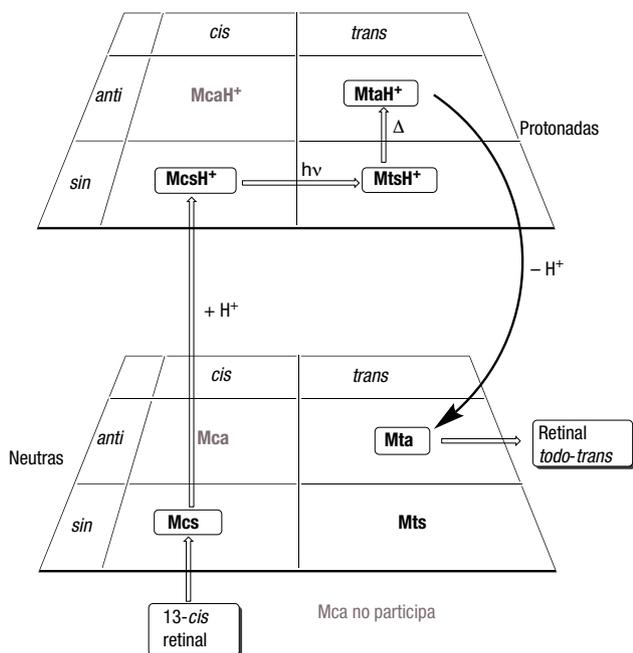
Figura 1. La estructura 13-*cis*/15-*sin*1R84 del PDB<sup>[4]</sup>

La conformación alrededor del enlace sencillo C6-C7 con el metilo 18 hacia el C19 es la opuesta a la del Esquema 2. El átomo de nitrógeno de la imina está protonado.

El mecanismo es aproximadamente así (usando el modelo con la lisina libre que también ha sido estudiado):



Esquema 3. Mecanismo responsable del cambio de basicidad de la bacteriorodopsina



Esquema 4. Resumen de la situación que implica equilibrios ácido-base y procesos fotoquímicos y térmicos

Se parte del retinal 13-*cis* (**Mcs**, modelo *cis/sin*) que es una base fuerte ( $pK_a$  del modelo = 8.3-8.9 según los autores)<sup>[6]</sup> y el ácido aspártico  $D_{85}$  lo protona vía una molécula de agua. La luz isomeriza el doble enlace C13-C14 para dar el *trans/sin* protonado, **MtsH<sup>+</sup>**. A continuación por vía térmica se produce la isomerización de la imina que conduce a la estructura *trans/anti*, mucho menos básica ( $pK_a$  del modelo = 7.2)<sup>[7,8]</sup> la cual pierde un protón para dar el retinal *all-trans*. El  $pK_a$  de la base de Schiff en la proteína es mucho mayor, 13.3<sup>[7]</sup> pero no se conoce el correspondiente valor en el retinal 13-*cis*. El isómero 13-*cis*/15-*anti* (su modelo es **Mca**) no parece jugar ningún papel. El Esquema 4 es un resumen de la situación.

Si volvemos ahora al texto de Castells, la etapa fotoquímica de isomerización *cis/trans* es muy conocida.<sup>[9,10]</sup> A consecuencia de ello la molécula cambia de forma y de tamaño. No es evidente que en el vacío **taH<sup>+</sup>** sea más estable que **tsH**, puede ser que la isomerización térmica sea una consecuencia del efecto de cavidad.<sup>[11]</sup>

El problema de la basicidad de las bases de Schiff y en general de las iminas es sutil. Si los dos sustituyentes del carbono  $sp^2$  son iguales (*sin* = *anti*) solo tienen un  $pK_a$ . Únicamente su basicidad difiere si son distintos (*sin* ≠ *anti*). A pesar de que el grupo C=N es muy corriente (iminas, bases de Schiff, oximas, hidrazonas,...) no hay prácticamente información sobre su basicidad. Lewis y Sandorfy en un trabajo sobre la *N*-bencilidenanilina (Esquema 5),<sup>[12]</sup> escriben que la no-planaridad del anillo *N*-fenilo en el isómero *Z* facilita la deslocalización del par libre del nitrógeno hacia el fenilo (se acerca de la ortogonalidad) y **disminuye su basicidad**. En general, la conformación “planar” (la *E*) impide que el par libre del nitrógeno se conjugue con el anillo *N*-fenilo lo cual resulta en que está más disponible para protonarse, es decir, es más básico.<sup>[13,14]</sup>

(E)-N,1-diphenylmethanimine: más básico		(Z)-N,1-diphenylmethanimine: menos básico	
Neutra	Protonada	Neutra	Protonada
Afinidad protónica: 958.0 kJ·mol <sup>-1</sup>		Afinidad protónica: 966.1 kJ·mol <sup>-1</sup>	

Esquema 5. La basicidad de las bases de Schiff

Sin embargo, cálculos teóricos en fase gas [B3LYP/6-311++G(d,p)] conducen a un resultado opuesto, con el isómero *Z* más básico (8.1 kJ·mol<sup>-1</sup>) que el *E*. Los valores del Esquema 3 son  $pK_a = 8.6 \pm 0.3$  para *Z* y 7.2 para el *E*, de acuerdo al menos cualitativo con los cálculos. La fórmula  $pK_a = \Delta G/RT \ln(10)$  conduce para  $\Delta G = 8100 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}$  y  $T = 300 \text{ K}$  a  $\Delta pK_a = 1.4$  unidades, que coincide con la diferencia 8.6 – 7.2, aunque evidentemente se trata de bases de Schiff muy diferentes.

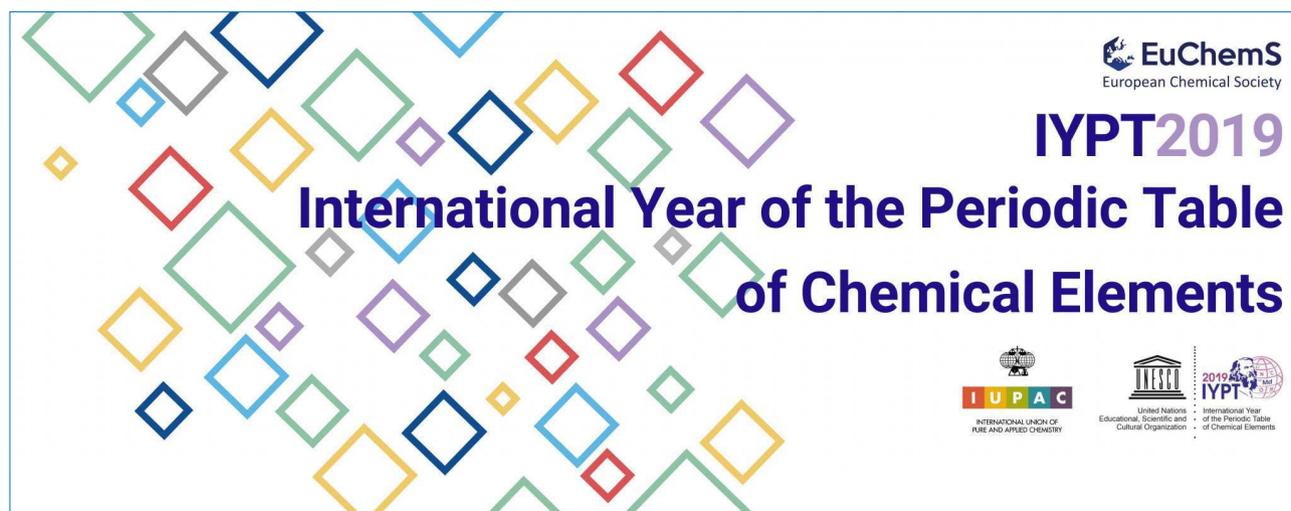
En resumen, bien que la realidad celular sea diferente de los modelos simplificados estos ayudan a hacerse una imagen de la realidad y a cuantificar las correctas observaciones del profesor Castells.

## LECTURAS SUPLEMENTARIAS

- M. A. Ostrovsky, T. B. Feldman, Chemistry and molecular physiology of vision: light-sensitive protein rhodopsin, *Russ. Chem. Rev.* **2012**, *81*, 1071-1090.
- C. Punwong, J. Owens, T. J. Martínez, Direct QM/MM Excited-State Dynamics of Retinal Protonated Schiff Base in Isolation and Methanol Solution, *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 704-714.
- I. Lans, J. A. R. Dalton, J. Giraldo, Selective Protonation of Acidic Residues Triggers Opsin Activation, *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 9510-9619.
- T. Berbasova, E. M. Santos, M. Nosrati, C. Vasileou, J. H. Geiger, B. Borhan, Light-Activated Reversible Imine Isomerization: Towards a Photochromic Protein Switch, *ChemBioChem.* **2016**, *17*, 407-414.
- L. Liu, J. Liu, T. J. Martínez, Dynamical Correlation Effects on Photoisomerization: Ab Initio Multiple Spawning Dynamics with MS-CASPT2 for a Model *trans*-Protonated Schiff Base, *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120*, 1940-1949.
- M. Kamiya, S. Hayashi, Photoactivation Intermediates of a G-Protein Coupled Receptor Rhodopsin Investigated by a Hybrid Molecular Simulation, *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 3842-3852.
- P. J. M. Johnson, M. H. Farag, A. Halpin, T. Morizumi, V. I. Prokhorenko, J. Knoester, T. L. C. Jansen, O. P. Ernst, R. J. D. Miller, The Primary Photochemistry of Vision Occurs at the Molecular Speed Limit, *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 4040-4047.
- F. Collete, T. Renger, F. Müh, M. Schmidt am Bush, Red/Green Color Tuning of Visual Rhodopsins: Electrostatic Theory Provides a Quantitative Explanation, *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122*, 4828-4837.

## REFERENCIAS Y NOTAS

- [1] Castells en una nota al final del citado artículo escribe “Hace unos años, al leer el artículo referenciado de Luecke *et al.*, redacté este trabajo” [...] “Lo he reencontrado hace poco, al poner en orden (¡una vez más!) mis papeles, y he pensado que quizá los nuevos *Anales* aceptarían una última aportación de un viejo colaborador. Veo que así ha sido. Agradezco la atención. El autor”.
- [2] H. Luecke, B. Schobert, H.-T. Richter, J.-P. Cartailier, J. K. Lan-  
yi, *Science* **1999**, *286*, 255-260.
- [3] S. Sekharan, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19052-19055.
- [4] H. Patzel, B. Simon, A. terLaak, B. Kessler, R. Kühne, P. Schmie-  
der, D. Oesterhelt, H. Oschkinat, *PNAS* **2002**, *99*, 9765-9770.
- [5] H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat,  
H. Weissig, I. N. Shindyalov, P. E. Bourne. The Protein Data  
Bank, *NucleicAcids Res.* **2000**, *28*, 235-242.
- [6] J. Tittor, U. Schweiger, D. Oesterhelt, E. Bamberg, *Biophys. J.*  
**1994**, *67*, 1682-1690.
- [7] E. Tajkhorshid, J. Baudry, K. Schilten, S. Suhai, *Biophys. J.* **2000**,  
*78*, 683-693.
- [8] E. Tajkhorshid, S. Suhai, *Theochem* **2000**, *501-502*, 297-313.
- [9] L. Salem, *Israel J. Chem.* **1975**, *14*, 89-104.
- [10] C. Dugave, L. Demange, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2475-2532.
- [11] X. Solans-Monfort, M. Sodupe, O. Mó, M. Yáñez, J. Elguero, *J.*  
*Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 19301-19308.
- [12] J. W. Lewis, C. Sandorfy, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1720-1726.
- [13] T. Dziembowska, *Polish J. Chem.* **1998**, *72*, 193-209.
- [14] H. Karabiyik, R. Sevincek, H. Petek, M. Aygün, *J. Mol. Model.*  
**2011**, *17*, 1295-1309.



The banner features a background of colorful, overlapping diamond shapes in shades of blue, green, yellow, red, and purple. On the right side, the text reads: "EuChemS European Chemical Society" above "IYPT2019 International Year of the Periodic Table of Chemical Elements". At the bottom right, there are logos for IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization), and the 2019 IYPT logo.